c. 2

TOXICOLOGY OF INORGANIC TIN

Environmental Health Directorate
Health Protection Branch

Published by Authority of the
Minister of National Health and Welfare

1982

83-EHD-94

COPIES OF THIS REPORT CAN BE OBTAINED FROM:

Public Affairs Directorate,
Department of National Health and Welfare,
Brooke Claxton Building,
Ottawa K1A 0K9

Également disponible en français sous le titre
"Toxicologie de l'étain inorganique"

FOREWORD

Tin(II) or stannous ion as a reducing agent is important in nuclear medicine because it is an essential component and common denominator for many in vivo radiodiagnostic agents, commonly called kits for the preparation of radiopharmaceuticals. This report is intended to alert the nuclear medicine community regarding the wide range of biological effects that the stannous ion is capable of producing, and is a review of a large number of selected publications on the toxicological potential of tin(II).

This report was prepared by Dr. John V. Burba, Radiation Protection Bureau, Environmental Health Directorate.

TABLE OF CONTENTS

		Page
	FOREWORD	iii
1.	INTRODUCTION	1
2.	ABSORPTION DISTRIBUTION EXCRETION	1
3.	PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS	2
4.	MUTAGENIC AND CARCINOGENIC EFFECTS	4
5.	THE IMMUNE RESPONSE	4
6.	ENZYMIC ACTIVITY	5
7.	CONCLUSION	7
8.	REFERENCES	8

INTRODUCTION

Our interest in tin, especially the stannous ion stems from our regulatory role with radiopharmaceuticals. Many "kits" used in the preparation of radiopharmaceuticals contain stannous chloride as a reducing agent, an essential ingredient for the binding reaction of the radioactive element (Technetium-99m) to the component of the kit. The resulting preparation is used in the diagnosis of various disease states, through scintigraphic visualization of specific organs and tissues.

Tin is widely distributed in nature, being found in marine and land plants and animals. Soils contain between 2 to 200 ppm of tin(1). Adult human brain tissue was found to contain 0.26-0.34 µg/g of tin (wet weight). Mean concentrations found in lung, liver and kidney were 0.8, 0.4 and 0.2 µg/g respectively. Lymph nodes contained between 0.9 and 2.1 µg/g. Bone ash samples from soft water areas yielded somewhat lower tin contents than samples from hard water areas; mean concentrations being 3.7 µg/g compared to 4.1 µg/g. The tin content of blood varied from 0.007 µg/g to 0.010 µg/g(2).

Undoubtedly tin concentrations in tissues are diet dependent. It was observed that a diet containing considerable quantities of canned fruit juices and vegetables might supply approximately 38 mg of dietary tin daily compared to 1 mg supplied in diets that included mainly fresh meats, vegetables and cereals(3). It has also been reported that an average English diet supplied from 145 to 229 µg of tin daily(4).

A study done in 1964 showed that tin is seldom present in the newborn North American. It is deposited in tissues rapidly during the first decade of life but does not accumulate with age(3). However, 15 years later a study of tin compounds deposited in sedimentary material showed a significant rise in environmental contamination by tin(3a). Tin has predilection for the gastrointestinal tract, the lung and liver, kidney and aorta. Wide variations in tissue concentrations occur presumably due to variations in exposures. Overt toxicity is low, but little is known of occult or sub-clinical toxicity(3). Inorganic tin can also be methylated both in vitro and in vivo with a subsequent increase in toxicity(3b).

ABSORPTION DISTRIBUTION EXCRETION

The fate of ^{113}Sn (a gamma-ray emitting radionuclide) has been determined in the rat following the administration of ^{113}Sn(II) and ^{112}Sn(IV)(5). Changing the anion complement from fluoride to citrate did not affect the biological fate of either valence form of tin. From a single oral dose of 20 mg of Sn(II) or Sn(IV)/kg, 2.85 and 0.64% respectively were absorbed. Within 48 hours, about 50% of the absorbed tin was excreted. The tissue distribution of the tin reported as a per cent of the dose Sn(II) and Sn(IV), respectively was skeleton 1.02 and 0.24, liver 0.08 and 0.02, and kidneys 0.09 and 0.02. From a single intravenous dose of 2 mg of Sn(II) or Sn(IV)/kg,

about 30% was excreted in the urine; 11% of the Sn(II) was eliminated in the bile, but none of the Sn(IV). The average per cent of tin absorbed during a 28-day oral dosing study was less than from a single oral dose. In a comparison of tin in tissues from a single and from a 28-day oral dosing, only bone had an increased accumulation approximately proportional to the increased amount of systemic exposure. The biological half-life of tin in bones was calculated to be 20 to 40 days. Fetuses from rats dosed orally with tin during pregnancy contained insignificant amounts of tin. In another study with mice it was found that the biological half-life of inorganic tin injected intraperitoneally (i.p.) was 29 days, and was not changed by injection of an excess of unlabelled tin[6].

A comparative metabolic study of radionuclides in mammals showed that when stannous chloride (^{113}Sn) was given by the oral, intraperitoneal and intravenous routes to mice and rats and by the oral and intravenous routes to monkeys and dogs, less than 5% was absorbed from the gut. There was much similarity in retention patterns of various organs following parenteral administration[7].

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS

(a) Gastric Acidity

A single i.p. administration of stannous tin (1 mg/100 g) in rats markedly decreased total acidity in gastric contents, and it was shown that this effect was not attributable to influence on gastric secretory cells[8].

(b) Calcium Metabolism

Rats whose teeth were swabbed twice with a 10% solution of stannous fluoride showed significantly reduced periodontal bone loss when compared to results with deionized water[9].

The effect of tin on intestinal calcium absorption was studied in rats given stannous chloride (30 mg/kg every 12 hours) orally for 3 days. The increase of serum calcium concentration after a single oral dose of calcium chloride (500 mg/kg) was significantly inhibited by the prior administration of tin. Calcium concentrations of duodenal mucosa were also reduced by one-third of control values by the administration of tin. The calcium binding activity in the supernatant fraction of 38 000 g of the mucosal homogenate was decreased to one-quarter of control values. These results suggest that the oral administration of tin inhibited the duodenal active transport of calcium[10].

The effect of tin on bile calcium content has been investigated in rats given stannous chloride orally. The bile calcium content was linearly increased by a single oral administration of tin (10,30 or 50 mg of Sn/kg). Meanwhile, the administration of tin did not elevate the calcium

content in the liver. These results indicate that the augmentation of the bile calcium content does not result from calcium accumulation in the liver. Moreover the bile calcium content was markedly increased by the oral administration of tin (30 mg/kg every 12 hours) for 3 days, while the serum calcium concentration was reduced significantly. It appears then that the hypocalcemic effect of tin is partly caused by an increase in the calcium content of the bile[11].

Recently it was reported that oral administration of stannous chloride (1.0 mg/kg) to rats twice daily for 28 days caused a significant increase in the tin content and a corresponding decrease of the calcium content in the femoral epiphysis, but was without effect on serum Ca, intestinal Ca absorption and urinary and fecal Ca excretion. These results indicate that in rats Sn directly inhibits bone formation independently of Ca homeostasis[12]. It was also demonstrated that the compressive strength of femoral bone was significantly reduced[12a].

Results of experiments concerning the effect of vitamin D_3 derivatives on calcium concentrations in the serum of rats treated with stannous chloride (3.0 mg/100 g i.p.), suggest that the observed decrease in serum calcium levels may be caused by inhibition of the metabolism of 25-hydroxyvitamin D_3 to 1 α, 25-dihydroxyvitamin D_3 in the kidneys[12b].

(c) Metabolism of Zinc and Copper

The effects of stannous chloride on tissue concentrations of zinc and copper was studied in female rats, which were subjected to repeated doses of tin (2 mg Sn/kg s.c.) given every other day for 7 days. In comparison with the control group a 3-fold increase of the content of zinc was found in the liver while a decrease was revealed in the spleen, heart, brain, lungs and especially in muscle. A statistically significant decrease in copper content was found in blood and brain[13].

(d) Collagen Synthesis

Tin administration (1.0 mg/kg stannous chloride p.o. at 12-hour intervals for 28 days) caused the inhibition of collagen synthesis prior to the suppression of DNA synthesis in the femoral epiphysis of rats. These results suggest that tin may cause bone fragility[13a].

(e) Tin as a Growth Factor

The addition of tin in rats' diet at 100 µg levels in the form of either inorganic salts or organic tin derivatives produced constant growth effects amounting to 30% of the initial growth rate. A diet deficiency in tin produced much less growth of animals in the control groups[14].

MUTAGENIC AND CARCINOGENIC EFFECTS

(a) Effect on Flies

Stannous fluoride produced a direct correlation between the treatment concentration (0 to 25%) and the frequency of sex-linked recessive lethals in Drosophilia Melanogaster. This data indicates that under these test conditions, stannous fluoride is mutagenic to Drosophilia Melanogaster(15).

(b) Effect on DNA

Tin(II) as stannous chloride at concentrations of 50 to 550 µM produced extensive DNA damage in Chinese hamster ovary cells. Tin(IV) as stannic chloride, however, produced no DNA damage. There was no loss in colony formation by the cells 6 days after either treatment, suggesting that DNA damage induced by Tin(II) was rapidly repaired and/or that DNA synthesis and cell division proceeded on the damaged templates. In vitro tin(II) produced about 200 times more DNA damage than did Cr(VI), a well-known human carcinogen. These results suggest that the biological effects of tin and its organic compounds on mammalian systems could be due in part to their genotoxicity(16).

(c) Effects on Rats

A study commissioned by the U.S. Food and Drug Administration showed that when rats were given stannous chloride (4.0 mg/kg, 40.0 mg/kg and 400 mg/kg) by the oral route, there was no detectable significant aberration of the bone marrow metaphase chromosomes. Hence, stannous chloride was considered to be non-mutagenic in rats at these dose levels(17).

(d) Carcinogenicity

In a life-term study on the effects of stannous chloride on spontaneous tumors in mice given 5 µg/ml in drinking water, it was concluded that the stannous ion was not carcinogenic at this dose(18).

THE IMMUNE RESPONSE

The effect of four tin compounds (stannous chloride, stannic chloride, dimethyltindichloride and methyltintrichloride) on the immune response of mice was investigated. Classical methods such as plaque-forming assay, immune rosette formation, leukocyte adherence inhibition, and delayed-type hypersensitivity were employed. Stannic chloride and methyltintrichloride injections (200 µg/per mouse i.p.) decreased the formation of plaque-forming cells during the first week after the administration of the compounds. The suppression of immune rosette formation was observed only in animals treated with stannic chloride. Methyltintrichloride and dimethyltindichloride decreased the percentage of leukocyte adherence inhibition.

The tin compounds had a minimal effect on delayed-type hypersensitivity. Hence there appears to be no clear correlation between the observed effect and either the oxidation state of tin or the degree of methylation of the stannic centre. Each compound appears to have a biological activity of its own[19].

Stannous ion at 10^{-4} M was without effect on the in vitro primary humoral immune response (mice) to sheep red blood cells (SRBC); i.e., there was no significant effect on the development of SRBC-specific plaque-forming cells[20].

ENZYMIC ACTIVITY

(a) Erythrocyte 5-Aminolevulinate Dehydratase

Erythrocyte 5-Aminolevulinate Dehydratase, is the second emzyme in the porphyrin biosynthetic pathway and its activity was measured in rabbits administered with stannous and stannic chloride (5 μ mol/kg i.v.). A significant decrease in enzymatic activity was observed in the tin(II) treated animals, while there was no measurable effect with the tin(IV)[21].

The activity of this enzyme was also determined in vitro in normal adult human whole blood hemolysates preincubated with stannous and stannic ion. It was observed that at a tin(IV) concentration of 6×10^{-4} M in the incubation medium there was a 50% inhibition of activity, while only a concentration of 4×10^{-5} M of tin(II) was necessary to produce the same inhibition[22]

(b) Heme Oxygenase

Heme is essential for cell respiration, energy generation, and oxidative biotransformations. The latter function is exemplified by the oxidative metabolism of various endogenous and exogenous chemicals catalyzed by the heme protein cytochrome P-450. Recent studies have established that metal ions directly regulate the cellular content of heme, and thus of heme proteins by controlling production of 5-aminolevulinate synthetase and heme oxygenase, the rate limiting enzymes for heme synthesis and degradation, respectively. Metal ions also alter the cellular content of glutathione. In excess amounts, metal ions greatly accelerate the turnover and degradation of heme and substantially impair the oxidative functions of cells, particularly those dependent on cytochrome P-450. As a result, the biological impact of chemicals which are detoxified or metabolically transformed by the P-450 system is greatly altered[23].

More specifically, stannous chloride (25 μ mole/100 g s.c.) greatly enhanced heme breakdown in the kidney and liver of rats thus impairing heme-dependent cellular functions such as cytochrome P-450 mediated drug biotransformations. Heme oxygenase was induced by a factor of 3 in the liver, while in the kidney the induction raised the activity of heme oxygenase by a factor of 23[24].

Recent experiments have shown that the Sn(II)-mediated induction of renal heme oxygenase in rats could be blocked by equimolar amounts of Mn(II) and Zn(II) when a mixture of Sn(II) and Mn(II) or Sn(II) and Zn(II) was administered[25].

(c) Phosphorylase

There was a dose dependent decrease in the hepatic phosphorylase activity of rats given stannous chloride by the oral route (3.0 mg/100 g - 6 times at 12-hour intervals). This suggests that the decrease of hepatic phosphorylase activity produced by the oral administration of tin may cause the reduction of glycogenolysis in the liver of rats[26].

(d) Mixed Function Oxidase

Pretreatment of rats with a single dose of stannous fluoride (25 µg/100 g) significantly decreased the hepatic N-demethylation of aminopyrine and O-demethylation of p-nitroanisole. Hexobarbital sleeping time was also significantly prolonged and the elimination half-life of antipyrine was increased. The mechanism of inhibition of these mixed function oxidases may be due to an enhancement of heme catabolism in the liver by the stannous ion[27].

Mice given single i.v. doses of stannous chloride showed significant inhibition of hepatic azo-reductase and aromatic hydroxylase activity at dose levels which contained as low as 0.2 mg/kg of stannous chloride.

These cytochrome P-450 dependent enzymes are responsible for the metabolism and detoxification of many drugs, azo dyes and carcinogens[28].

(e) Adenosine Triphosphatase

The stannous ion along with Cu(II), Hg(II) and Zn(II) was found to inhibit adenosine triphosphatase (ATPase) activity of alveolar macrophages[29]. Energy production and utilization are important features of cellular metabolism. Since alveolar macrophages reside in a highly aerobic environment, their aerobic oxidative processes coupled to adenosine triphosphate (ATP) synthesis would presumably be the principal means of energy production. Consequently, most of the energy-requiring processes of alveolar macrophages are found to be dependent upon aerobic metabolism. Alveolar macrophages often remain exposed to the external environment through the pulmonary airway, hence they are most susceptible to noxious inhalants such as metal fumes and oxides that initiate pulmonary pathology.

CONCLUSION

The reducing agent tin(II) or stannous ion is important in nuclear medicine because it is an essential component and common denominator for many of the diagnostic agents which are commonly called "radiopharmaceutical kits". The tin(II) content of these "kits" varies from 0.05 to 2.1 mg of Sn(II) per vial. Although Sn(II) has nearly ideal redox properties for the reduction of technetium-99m (one of the most ubiquitously used diagnostic nuclides), the stannous ion affects many physiological processes and biochemical pathways. If other sources of stannous ion (food, soft drinks, etc.) are included along with the diagnostic nuclear medicine procedures then there is a possibility that blood levels can be reached where deleterious biological effects are manifest. Recently, methods of reducing and complexing technetium without the use of tin(II) have been investigated[30], and it is to be hoped that a reducing agent of much lower toxicological potential will be made available soon to the nuclear medicine community.

REFERENCES

1. Bowen, H.J.M., Trace Elements in Biochemistry, Academic Press, London, 1966.
2. Hamilton, E.I., Minski, M.J. and Cleary, J.J., Sci. Total Environ. 1, 341 (1972/73).
3. Schroeder, H.A., Balassa, J.J. and Tipton, I.H., J. Chron. Dis. 17, 483, (1964).

3a. Hodge, V.F., Seidel, S.L., and Goldberg, E.D., Analyt. Chem. 51, 1256 (1979).

3b. Craig, P., New Scientist, 22 June 1981 p. 694.

4. Hamilton, E.I. and Minski, M.J., Sci. Total Environ. 1, 375 (1972/73).
5. Hiles, R.A., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 27, 366 (1974).
6. Brown, R.A., Cruz Maria Nazario, de Tirado, R.S., Castrillon, J. and Agard, T., Environ. Res. 13, 56 (1977).
7. Furchner, J.E. and Drake, G.A., Health Physics, 31, 219 (1976).
8. Yamaguchi, M., Endo, T. and Yamamato, T., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 43, 417 (2978).
9. Leonard, E.P., Reese, W.V., Benson, C.L. and Cecil III, J.C., J. Periodontal Res. 15, 650 (1980).
10. Yamaguchi, M., Kubo, Y. and Yamamoto, T., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 47, 441 (1979).
11. Yamaguchi, M. and Yamamato, T., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 45, 611 (1978).
12. Yamaguchi, M., Sugii, K. and Okada, S., Toxicol. Letters, 10 7 (1982).

12a. Ogashi, K., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 58, 331 (1981).

12b. Yamaguchi, M., Sato, H. and Yamamoto, T., Toxicol. Letters 1, 183 (1978).

13. Chmielnicka, L., Szymanska J.A. and Snice, J., Arch. Toxicol. 47, 263 (1981).

13a. Yamaguchi, M., Sugii, K. and Okada, S., J. Pharm. Dyn 5, 388 (1982).

14. Schwartz, K., Newer Trace Elements in Nutrition, Marcel Dekker Inc. New York (1971).
15. Mitchell, B. and Gerdes, R.A. Fluoride, 6, 113 (1973).
16. McLean, J.R.N. Personal Communication.
17. U.S. Department of Commerce Publication No. PB-245 461.
18. Kanisawa, M. and Schroeder, H. Cancer Res. 27, 1192 (1967).

19. Dimitrov, N.V., Myer, C., Nahhas, F., Miller, C. and Averill, B.A., Clin. Immunol. and Immunopathol, 20, 39 (1981).

20. Lawrence, D.A., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 57, 439 (1981).

21. Chiba, M. and Kikuchi, M., Biochem. and Biophys. Res. Comm., 82, 1057 (1978).

22. Davis, J.R. and Avram, M.J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 55, 281 (1980).

23. Maines, M.D. and Kappas, A. Science, 198, 1215 (1977).

24. Kappas, A. and Maines, M.D. 192, 60 (1976).

25. Yoshida, T. and Ishizawa, S., Biochem, Int., 3, 181 (1981).

26. Yamaguchi, M., Suzuki, H and Yamamato, T., Toxicol. Lett., 2, 171 (1978).

27. Shargel, L. and Masnyj, J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 59, 452 (1981).

28. Burba, J.V., Submitted for publication.

29. Mustafa, M.G., Cross, C.E. and Tyler, W.S., Arch. Intern. Med., 127, 1050 (1971).

30. Francis, M.D., Tofe, A.J., Hiles, R.A., Birch, C.G., Bevan, J.A. and Grabenstetter, R.J., Int. J. Nuc. Med. and Biol., 8, 145 (1981).

19. Dimitrov, N.V., Myer, C., Nahhas, F., Miller, C. et Averill, B.A., Clin. Immunol. and Immunopathol, 20, 39 (1981).

20. Lawrence, D.A., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 57, 439 (1981).

21. Chiba, M. et Kikuchi, M., Biochem. and Biophys. Res. Comm., 82, 1057 (1978).

22. Davis, J.R. et Avram, M.J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 55, 281 (1980).

23. Maines, M.D. et Kappas, A. Science, 198, 1215 (1977).

24. Kappas, A. et Maines, M.D. 192, 60 (1976).

25. Yoshida, T. et Ishizawa, S., Biochem, Int., 3, 181 (1981).

26. Yamaguchi, M., Suzuki, H et Yamamoto, T., Toxicol. Lett., 2, 171 (1978).

27. Shargel, L. et Masnyj, J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 59, 452 (1981).

28. Burba, J.V., soumis en vue d'être publié.

29. Mustafa, M.G., Cross, C.E. et Tyler, W.S., Arch. Intern. Med., 127, 1050 (1971).

30. Francis, M.D., Tofe, A.J., Hiles, R.A., Birch, C.G., Bevan, J.A. et Grabenstetter, R.J., Int. J. Nuc. Med. and Biol., 8, 145 (1981).

C. 2

TOXICOLOGIE DE L'ÉTAIN INORGANIQUE

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé

Publication autorisée par le
Ministre de la Santé nationale et du Bien-être social

1982

83-DHM-94

ON PEUT OBTENIR DES COPIES DE CE RAPPORT DE LA

Direction des affaires publiques
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A 0K9

Also available in English under the title
"Toxicology of Inorganic Tin"

AVANT-PROPOS

En sa qualité d'agent réducteur, l'étain(II) ou ion stanneux est important en médecine nucléaire parce qu'il constitue un élément essentiel et le dénominateur commun d'un grand nombre de préparations diagnostiques radioactives in vivo, communément appelées trousses servant à la préparation de produits radiopharmaceutiques. Le présent rapport, qui a pour but d'alerter les milieux de la médecine nucléaire à la vaste gamme des effets biologiques qui peuvent être produits par l'ion stanneux, fait également la revue d'un grand nombre de publications sélectionnées sur le potentiel toxicologique de l'étain(II).

Ce rapport a été préparé par le Dr John V. Burba du Bureau de la radioprotection de la Direction de l'hygiène du milieu.

TABLE DES MATIÈRES

		Page
	AVANT-PROPOS	iii
1.	INTRODUCTION	1
2.	ABSORPTION DISTRIBUTION EXCRÉTION	2
3.	FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES	2
4.	EFFETS MUTAGÈNES ET CANCÉROGÈNES	4
5.	RÉPONSE IMMUNITAIRE	5
6.	ACTIVITÉ ENZYMATIQUE	5
7.	CONCLUSION	8
8.	RÉFÉRENCES	9

INTRODUCTION

Notre intérêt pour l'étain, surtout pour l'ion stanneux, provient de notre fonction de réglementation des produits radiopharmaceutiques. Un grand nombre de "trousses" utilisées pour la préparation des produits radiopharmaceutiques contiennent du chlorure stanneux en tant qu'agent réducteur, ingrédient essentiel à la réaction de liaison de l'élément radioactif (Technétium-99m) à l'élément de la trousse. La préparation résultante est utilisée pour le diagnostic de diverses maladies, effectué au moyen de la visualisation scintigraphique d'organes et de tissus particuliers.

L'étain est largement distribué dans la nature; on le retrouve chez les plantes et les animaux marins et terrestres. Les sols contiennent entre 2 et 200 ppm d'étain[1]. On a découvert que le tissu cérébral humain de l'adulte contenait entre 0,26 et 0,34 µg/g d'étain (poids à l'état humide). Les concentrations moyennes décelées dans les poumons, le foie et les reins étaient de 0,8, 0,4 et 0,2 µg/g respectivement. Les ganglions lympathiques contenaient entre 0,9 et 2,1 µg/g. Des échantillons de cendres d'os prélevés dans des régions d'eau douce avaient une teneur en étain un peu plus faible que les échantillons des régions d'eau dure, les concentrations moyennes étant de 3,7 µg/g par rapport à 4,1 µg/g. La teneur en étain du sang variait de 0,007 µg/g à 0,010 µg/g[2].

Les concentrations d'étain dans les tissus sont, sans aucun doute, fonction de l'alimentation. On a observé qu'un régime alimentaire contenant des quantités considérables de légumes et de jus de fruits en boîte pouvait fournir 38 mg d'étain par jour environ alors que les régimes qui incluaient surtout des viandes, des céréales et des légumes frais représentaient un apport de 1 mg de cette substance[3]. On a également signalé qu'un régime alimentaire anglais moyen fournissait quotidiennement de 145 à 229 µg d'étain[4].

Une étude effectuée en 1964 a montré que l'étain est rarement présent chez le nouveau-né nord-américain. Il se dépose rapidement dans les tissus au cours de la première décennie de la vie mais ne s'accumule pas avec l'âge[3]. Une étude réalisée quinze ans plus tard sur les composés de l'étain déposés dans le matériel sédimentaire révélait cependant une hausse importante de la contamination environnementale par l'étain[3a]. L'étain a une prédilection pour le tractus gastro-intestinal, les poumons et le foie, les reins et l'aorte. Les grandes variations de concentrations tissulaires sont probablement attribuables aux variations d'exposition. Il y a peu de cas de toxicité manifeste, mais on connaît bien peu de chose sur la toxicité occulte ou subclinique[3]. L'étain inorganique peut aussi être méthylé <u>in vitro</u> et <u>in vivo</u> et être accompagné d'une augmentation subséquente de la toxicité[3b].

ABSORPTION DISTRIBUTION EXCRÉTION

Le cheminement biologique de ^{113}Sn (un radionucléide émettant des rayons gamma) a été suivi chez le rat à la suite de l'administration de $^{113}Sn(II)$ et de $^{112}Sn(IV)$[5]. Le fait de changer l'anion complément du fluorure au citrate n'a pas affecté le cheminement biologique des deux formes de valence de l'étain. À partir d'une seule dose orale de 20 mg de Sn(II) ou de Sn(IV)/kg, 2,85% et 0,64% de ces substances ont respectivement été absorbées. Dans les 48 heures, environ 50% de l'étain absorbé était excrété. La distribution de l'étain dans les tissus était, en pourcentage de la dose de Sn(II) et Sn(IV) administrée, respectivement de 1,02 et de 0,24 dans le squelette, de 0,08 et de 0,02 dans le foie et de 0,09 et de 0,02 dans les reins. À partir d'une seule dose intraveineuse de 2 mg de Sn(II) ou de Sn(IV)/kg, environ 30% de la substance administrée était excrétée dans l'urine; 11% du Sn(II) était éliminé dans la bile, mais pas de Sn(IV). Le pourcentage moyen d'étain absorbé au cours d'une étude de dosage de 28 jours par voie orale était inférieur à une seule dose orale. Si l'on compare l'étain présent dans les tissus à la suite de l'administration d'une seule dose par rapport à un dosage oral de 28 jours, on constate que seuls les os présentaient une accumulation accrue à peu près proportionnelle à l'augmentation de l'exposition générale. On a calculé que la demi-vie biologique de l'étain dans les os était de 20 à 40 jours. Les foetus de rates ayant reçu des doses d'étain par voie orale durant leur grossesse contenaient des quantités négligeables d'étain. Au cours d'une autre étude réalisée avec des souris, on a constaté que la demi-vie biologique de l'étain inorganique injecté par voie intrapéritonéale était de 29 jours, et n'était pas modifiée par l'injection d'un excès d'étain non marqué[6].

Une étude métabolique comparative des radionucléides chez les mammifères où du chlorure stanneux (^{113}Sn) était donné à des souris et à des rats, par voies orale, intrapéritonéale et intraveineuse, et à des singes et à des chiens, par voies orale et intraveineuse, a révélé que moins de 5% de la substance était absorbée par l'intestin. Les caractéristiques de rétention des divers organes après une administration parentérale étaient très semblables[7].

FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES

(a) Acidité gastrique

Une seule administration intrapéritonéale d'étain stanneux (1 mg/100 g) chez les rats a diminué de façon marquée l'acidité totale du contenu gastrique et il a été démontré que cet effet n'était pas attribuable à une influence de l'étain sur les cellules sécrétrices de l'estomac[8].

(b) Métabolisme du calcium

Les rats dont les dents ont été écouvillonnées deux fois avec une solution à 10% de fluorure stanneux ont accusé une diminution importante de la perte osseuse périodontique comparativement aux résultats obtenus pour l'eau désionisée[9].

L'effet de l'étain sur l'absorption intestinale de calcium a été étudié chez des rats ayant reçu du chlorure stanneux (30 mg/kg à toutes les 12 h) par voie orale pendant 3 jours. L'augmentation de la concentration de calcium sérique après l'administration d'une seule dose orale de chlorure de calcium (500 mg/kg) était grandement inhibée par l'administration préalable d'étain. Les concentrations de calcium dans la muqueuse duodénale étaient aussi réduites d'un tiers des valeurs témoins par l'administration d'étain. L'activité de fixation du calcium dans le surnageant de 38 000 g d'homogénat muqueux était réduite à un quart des valeurs témoins. Ces résultats semblent indiquer que l'administration orale d'étain inhibait le transport actif de calcium au niveau du duodénum[10].

L'effet de l'étain sur la teneur en calcium de la bile a été étudié chez des rats à qui l'on a administré du chlorure stanneux par voie orale. La teneur de la bile en calcium augmentait linéairement à la suite d'une seule administration perorale d'étain (10, 30 ou 50 mg de Sn/kg). Pendant ce temps, l'administration d'étain n'élevait pas la teneur du foie en calcium. Ces résultats indiquent que l'augmentation de la teneur de la bile en calcium ne découle pas d'une accumulation de calcium dans le foie. En outre, la teneur de la bile en calcium était augmentée de façon marquée par l'administration d'étain par voie buccale (30 mg/kg à toutes les 12 h) pendant 3 jours, alors que la concentration sérique de calcium était réduite de façon significative. Il semble alors que l'effet hypocalcémique de l'étain soit en partie causé par une hausse de la teneur de la bile en calcium[11].

Récemment, on a signalé que l'administration par voie orale de chlorure stanneux (1,0 mg/kg) à des rats deux fois par jour, pendant 28 jours, provoquait une augmentation importante de la teneur en étain de l'épiphyse fémorale et une diminution correspondante de sa teneur en calcium. L'administration de chlorure stanneux était cependant sans effet sur le calcium sérique, l'absorption intestinale de calcium et l'excrétion urinaire et fécale de calcium. Ces résultats indiquent que, chez le rat, l'étain inhibe directement la formation osseuse indépendamment de l'homéostase du calcium[12]. Il a aussi été démontré qu'il y avait une réduction significative de la résistance de l'os fémoral à la compression[12a].

Des résultats d'expériences portant sur l'effet des dérivés de la vitamine D_3 sur les concentrations de calcium dans le sérum des rats recevant du chlorure stanneux (3,0 mg/100 g i. p.) semblent indiquer que la diminution observée des taux de calcium sériques peut être causée par l'inhibition du métabolisme de la 25-hydroxyvitamine D_3 en 1α, 25-dihydroxyvitamine D_3 dans les reins[12b].

(c) Métabolisme du zinc et du cuivre

Les effets du chlorure stanneux sur les concentrations de zinc et de cuivre dans les tissus ont été étudiés chez des rates ayant reçu des doses répétées d'étain (2 mg Sn/kg s.c.) à tous les deux jours pendant 7 jours. Par rapport à celle du groupe témoin, la teneur en zinc du foie a triplé alors que celles de la rate, du coeur, du cerveau, des poumons et du muscle, en particulier, ont diminué. On a noté une baisse de la teneur en cuivre du sang et du cerveau significative d'un point de vue statistique[13].

(d) Synthèse de collagène

L'administration d'étain (1,0 mg/kg de chlorure stanneux par voie buccale aux 12 h pendant 28 jours) a provoqué l'inhibition de la synthèse de collagène avant la suppression de la synthèse d'ADN dans l'épiphyse fémorale des rats. Ces résultats semblent indiquer que l'étain pourrait rendre les os plus fragiles[13a].

(e) L'étain en tant que facteur de croissance

L'incorporation d'étain sous forme de sels inorganiques ou de dérivés organiques à l'alimentation des rats, à des taux de 100 µg, produisait des effets de croissance constants atteignant 30% du taux de croissance initial. Une carence alimentaire en étain réduisait substantiellement la croissance des animaux composant les groupes témoins[14].

EFFETS MUTAGÈNES ET CANCÉROGÈNES

(a) Effet sur les mouches

Il y avait une corrélation directe entre la concentration de fluorure stanneux utilisée (0 à 25%) et la fréquence des gènes létaux récessifs liés au sexe chez Drosophilia melanogaster. Ces données indiquent que, dans des conditions expérimentales, le fluorure stanneux est mutagène pour Drosophilia melanogaster[15].

(b) Effet sur l'ADN

L'étain(II) sous forme de chlorure stanneux et à des concentrations de 50 à 550 µM lésait considérablement l'ADN des cellules ovariennes du hamster chinois. L'étain(IV) sous forme de chlorure stannique n'avait cependant pas cet effet. On a remarqué qu'il y avait toujours formation de colonies, chez les cellules, 6 jours après l'administration de l'une ou l'autre substance, ce qui semble indiquer que la lésion de l'ADN provoquée par l'étain(II) était rapidement réparée ou que la synthèse de l'ADN et la division cellulaire se faisaient sur des matrices endommagées. L'étain(II) in vitro lésait environ 200 fois plus l'ADN que le Cr(VI), cancérogène humain

bien connu. Ces résultats semblent indiquer que les effets biologiques de l'étain et de ses composés organiques sur les systèmes mammaliens pourraient être en partie causés par leur génotoxicité[16].

(c) Effet sur les rats

Une étude commandée par la U.S. Food and Drug Administration a montré que l'administration de chlorure stanneux (4,0 mg/kg, 40,0 mg/kg et 400 mg/kg) par voie orale à des rats n'a pas engendré d'aberration décelable des chromosomes en métaphase de la moelle osseuse. Le chlorure stanneux a donc été considéré comme étant non mutagène chez les rats à ces doses[17].

(d) Cancérogénicité

Lors d'une étude menée pendant toute la vie des souris sur les effets du chlorure stanneux sur les tumeurs spontanées chez ces animaux, à qui l'on a administré 5 µg/mL de chlorure stanneux dans l'eau potable, il a été conclu que l'ion stanneux n'était pas cancérogène à la dose utilisée[18].

LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

L'effet de quatre composés de l'étain (chlorure stanneux, chlorure stannique, dichlorure de diméthylétain et trichlorure de méthylétain) sur la réponse immunitaire des souris a été étudié. Des méthodes classiques comme la technique de formation des plages d'hémolyse, la formation immune de rosettes, l'inhibition de l'adhérence des leucocytes et l'hypersensibilité de type retardé ont été utilisées. Des injections de chlorure stannique et de trichlorure de méthylétain (200 µg/par souris par voie intrapéritonéale) ont diminué la formation des cellules formatrices de plages pendant la première semaine suivant l'administration des composés. La suppression de la formation immune de rosettes n'a été observée que chez les animaux recevant du chlorure stannique. Le trichlorure de méthylétain et le dichlorure de diméthylétain ont diminué le pourcentage d'inhibition de l'adhérence des leucocytes.

Les composés de l'étain avaient un effet minimal sur l'hypersensibilité de type retardé. Il semble donc ne pas y avoir de corrélation nette entre l'effet observé et l'état d'oxydation de l'étain ou le degré de méthylation du centre stannique. Chaque composé semble avoir une activité biologique propre[19].

L'ion stanneux à 10^{-4}M était sans effet sur la réponse immunitaire humorale primaire in vitro (souris) aux globules rouges de mouton (GRM), c'est-à-dire qu'il n'y avait pas d'effet important sur le développement de cellules formatrices de plages spécifiques aux GRM[20].

ACTIVITÉ ENZYMATIQUE

(a) Érythrocyte 5-aminolévulinate-déshydratase

L'érythrocyte 5-aminolévulinate-déshydratase est la deuxième enzyme qui entre dans la biosynthèse des porphyrines et son activité a été déterminée chez des lapins à qui l'on avait administré du chlorure stanneux et stannique (5 µmol/kg par voie intraveineuse). On a observé une diminution importante de son activité chez les animaux qui avaient reçu de l'étain(II) alors qu'il n'y avait aucun effet quantifiable avec l'étain(IV)[21].

L'activité de cette enzyme a aussi été déterminée in vitro sur des hémolysats de sang entier d'adulte humain normal incubés au préalable avec l'ion stanneux et stannique. Une concentration d'étain(IV) de 6×10^{-4}M dans le milieu d'incubation engendrait une inhibition de 50% de l'activité enzymatique tandis qu'une concentration de 4×10^{-5}M d'étain(II) était nécessaire pour produire la même inhibition[22].

(b) Hème-oxygénase

L'hème est essentiel pour la respiration cellulaire, la production d'énergie et les biotransformations oxydatives. Cette dernière fonction est illustrée par le métabolisme oxydatif de divers produits chimiques endogènes et exogènes catalysés de la protéine hème cytochrome P-450. Des études récentes ont établi que les ions métalliques régularisent directement le contenu cellulaire en hème et, par conséquent, en protéines hèmes en contrôlant la production de 5-aminolévulinate synthétase et hème-oxygénase, les enzymes qui limitent respectivement le taux de synthèse et de dégradation de l'hème. Les ions métalliques modifient également le contenu cellulaire en glutathion. En quantités excessives, les ions métalliques accélèrent beaucoup le renouvellement et la dégradation de l'hème et portent substantiellement atteinte aux fonctions oxydatives des cellules, surtout celles qui dépendent du cytochrome P-450. L'impact biologique des produits chimiques qui sont détoxifiés ou transformés métaboliquement par le système P-450 est donc grandement altéré[23].

Plus précisément, le chlorure stanneux (25 µmol/100 g par voie sous-cutanée) augmentait beaucoup la dégradation de l'hème dans le rein et le foie de rats et nuisait ainsi aux fonctions cellulaires dépendantes de l'hème comme les biotransformations de drogues médiées par le cytochrome P-450. L'hème-oxygénase était induite trois fois plus dans le foie tandis que dans le rein l'induction augmentait de 23 fois l'activité de l'hème-oxygénase[24].

Des expériences récentes ont révélé que l'induction de l'hème-oxygénase rénale, médiée par Sn(II), pouvait être bloquée chez les rats par des quantités équimolaires de Mn(II) et Zn(II) lorsqu'un mélange de Sn(II) et Mn(II) ou de Sn(II) et Zn(II) était administré[25].

(c) Phosphorylase

Il y avait une diminution, reliée à la dose, de l'activité de la phosphorylase hépatique des rats ayant reçu du chlorure stanneux par voie orale (3,0 mg/100 g - 6 fois à 12 h d'intervalle). Un tel résultat semble indiquer que la diminution de l'activité de la phosphorylase hépatique engendrée par l'administration perorale d'étain peut causer une réduction de la glycogénolyse dans le foie des rats[26].

(d) Oxydase à fonction mixte

Une dose unique de fluorure stanneux (25 µg/100 g) diminuait de façon significative la N-déméthylation hépatique de l'aminopyrine et la O-déméthylation du p-nitroanisole. La durée du sommeil engendré par l'exhobarbital était aussi prolongée de façon significative et la demi-vie d'élimination de l'antipyrine était accrue. L'inhibition de ces oxydases à fonction mixte peut être causée par l'augmentation du catabolisme de l'hème dans le foie par l'ion stanneux[27].

On a noté, chez des souris qui avaient reçu une seule dose intraveineuse de chlorure stanneux, une inhibition importante de l'activité de l'hydroxylase aromatique et de l'azo-réductase hépatiques à des doses renfermant seulement 0,2 mg/kg de chlorure stanneux.

Ces enzymes dépendantes du cytochrome P-450 sont responsables du métabolisme et de la détoxication d'un grand nombre de drogues, de colorants azoïques et de cancérogènes[28].

(e) Adénosine-triphosphatase

On s'est aperçu que l'ion stanneux, comme le Cu(II), le Hg(II) et le Zn(II) inhibait l'activité de l'adénosine-triphosphatase (ATPase) des macrophages alvéolaires[29]. La production et l'utilisation d'énergie sont des caractéristiques importantes du métabolisme cellulaire. Comme les macrophages alvéolaires se trouvent en milieu très aérobique, leurs processus oxydatifs aérobiques couplés à la synthèse d'adénosine-triphosphate (ATP) constitueraient vraisemblablement le principal moyen de production d'énergie. Par conséquent, chez les macrophages alvéolaires, la plupart des processus nécessitant de l'énergie dépendent du métabolisme aérobique. Les macrophages alvéolaires demeurent souvent exposés au milieu externe par les voies pulmonaires. Ils sont donc plus susceptibles aux produits inhalés nocifs comme les vapeurs et les oxydes métalliques qui sont à l'origine de maladies pulmonaires.

CONCLUSION

L'agent réducteur étain(II) ou ion stanneux est important en médecine nucléaire parce qu'il constitue un élément essentiel et le dénominateur commun d'un grand nombre d'agents diagnostiques, communément appelés "trousses radiopharmaceutiques". La teneur en étain(II) de ces "trousses" varie entre 0,05 et 2,1 mg par ampoule. Même si le Sn(II) a presque des propriétés redox idéales pour la réduction du technétium-99m (un des nucléides de diagnostic les plus utilisés), l'ion stanneux affecte un grand nombre de processus physiologiques et de voies biochimiques. Si d'autres sources d'ions stanneux (aliments, eaux gazeuses, etc.) s'ajoutent aux méthodes de diagnostic de la médecine nucléaire, il est possible que les niveaux sanguins augmentent jusqu'à ce que des effets biologiques délétères deviennent manifestes. Récemment, des méthodes de formation d'un complexe et de réduction du technétium ne faisant pas appel à l'étain(II) ont été étudiées[30], et il est à espérer que les milieux de la médecine nucléaire disposeront bientôt d'un agent réducteur d'un potentiel toxicologique beaucoup plus faible.

RÉFÉRENCES

1. Bowen, H.J.M., Trace Elements in Biochemistry, Academic Press, London, 1966.
2. Hamilton, E.I., Minski, M.J. et Cleary, J.J., Sci. Total Environ. 1, 341 (1972/73).
3. Schroeder, H.A., Balassa, J.J. et Tipton, I.H., J. Chron. Dis. 17, 483, (1964).

3a. Hodge, V.F., Seidel, S.L., and Goldberg, E.D., Analyt. Chem. 51, 1256 (1979).

3b. Craig, P., New Scientist, 22 juin 1981, p. 694.

4. Hamilton, E.I. et Minski, M.J., Sci. Total Environ. 1, 375 (1972/73).
5. Hiles, R.A., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 27, 366 (1974).
6. Brown, R.A., Cruz Maria Nazario, de Tirado, R.S., Castrillon, J. et Agard, T., Environ. Res. 13, 56 (1977).
7. Furchner, J.E. et Drake, G.A., Health Physics, 31, 219 (1976).
8. Yamaguchi, M., Endo, T. et Yamamoto, T., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 43, 417 (1978).
9. Leonard, E.P., Reese, W.V., Benson, C.L. et Cecil III, J.C., J. Periodontal Res. 15, 650 (1980).
10. Yamaguchi, M., Kubo, Y. et Yamamoto, T., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 47, 441 (1979).
11. Yamaguchi, M. et Yamamoto, T., Toxicol. and Appl. Pharmacol. 45, 611 (1978).
12. Yamaguchi, M., Sugii, K. et Okada, S., Toxicol. Letters, 10 7 (1982).

12a. Ogashi, K., Toxicol. et Appl. Pharmacol. 58, 331 (1981).

12b. Yamaguchi, M., Sato, H. et Yamamoto, T., Toxicol. Letters 1, 183 (1978).

13. Chmielnicka, L., Szymanska J.A. et Snice, J., Arch. Toxicol. 47, 263 (1981).

13a. Yamaguchi, M., Sugii, K. et Okada, S., J. Pharm. Dyn 5, 388 (1982).

14. Schwartz, K., Newer Trace Elements in Nutrition, Marcel Dekker Inc. New York (1971).
15. Mitchell, B. et Gerdes, R.A. Fluoride, 6, 113 (1973).
16. McLean, J.R.N. Communication personnelle.
17. U.S. Department of Commerce Publication No. PB-245 461.
18. Kanisawa, M. et Schroeder, H. Cancer Res. 27, 1192 (1967).

19. Dimitrov, N.V., Myer, C., Nahhas, F., Miller, C. et Averill, B.A., Clin. Immunol. and Immunopathol, 20, 39 (1981).

20. Lawrence, D.A., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 57, 439 (1981).

21. Chiba, M. et Kikuchi, M., Biochem. and Biophys. Res. Comm., 82, 1057 (1978).

22. Davis, J.R. et Avram, M.J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 55, 281 (1980).

23. Maines, M.D. et Kappas, A. Science, 198, 1215 (1977).

24. Kappas, A. et Maines, M.D. 192, 60 (1976).

25. Yoshida, T. et Ishizawa, S., Biochem, Int., 3, 181 (1981).

26. Yamaguchi, M., Suzuki, H et Yamamoto, T., Toxicol. Lett., 2, 171 (1978).

27. Shargel, L. et Masnyj, J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 59, 452 (1981).

28. Burba, J.V., soumis en vue d'être publié.

29. Mustafa, M.G., Cross, C.E. et Tyler, W.S., Arch. Intern. Med., 127, 1050 (1971).

30. Francis, M.D., Tofe, A.J., Hiles, R.A., Birch, C.G., Bevan, J.A. et Grabenstetter, R.J., Int. J. Nuc. Med. and Biol., 8, 145 (1981).

19. Dimitrov, N.V., Myer, C., Nahhas, F., Miller, C. and Averill, B.A., Clin. Immunol. and Immunopathol, 20, 39 (1981).

20. Lawrence, D.A., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 57, 439 (1981).

21. Chiba, M. and Kikuchi, M., Biochem. and Biophys. Res. Comm., 82, 1057 (1978).

22. Davis, J.R. and Avram, M.J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 55, 281 (1980).

23. Maines, M.D. and Kappas, A. Science, 198, 1215 (1977).

24. Kappas, A. and Maines, M.D. 192, 60 (1976).

25. Yoshida, T. and Ishizawa, S., Biochem, Int., 3, 181 (1981).

26. Yamaguchi, M., Suzuki, H and Yamamato, T., Toxicol. Lett., 2, 171 (1978).

27. Shargel, L. and Masnyj, J., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 59, 452 (1981).

28. Burba, J.V., Submitted for publication.

29. Mustafa, M.G., Cross, C.E. and Tyler, W.S., Arch. Intern. Med., 127, 1050 (1971).

30. Francis, M.D., Tofe, A.J., Hiles, R.A., Birch, C.G., Bevan, J.A. and Grabenstetter, R.J., Int. J. Nuc. Med. and Biol., 8, 145 (1981).